



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationale Klassifikation: C 07 d 99/02
C 07 d 57/00

Gesuchsnummer: 8540/70
[Teilgesuch von Nr. 2201/68]

Anmeldungsdatum: 14. Februar 1968, 11 Uhr

Patent erteilt: 30. November 1970

Patentschrift veröffentlicht: 15. Januar 1971

N

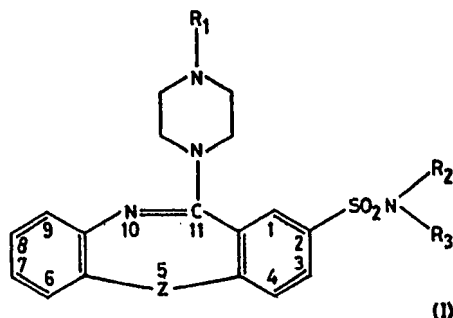
HAUPTPATENT

Dr. A. Wander AG, Bern

Verfahren zur Herstellung 11-basisch substituierter Dibenz[b,f]-1,4-oxazepine, Dibenz[b,f]-1,4-thiazepine und Dibenz[b,e]-1,4,diazepine

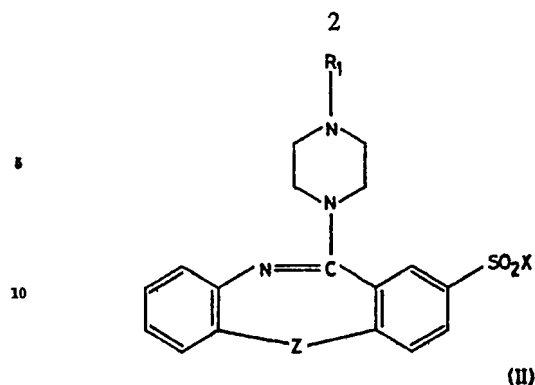
Dr. Jean Schmutz, Muri BE, Dr. Fritz Hunziker und Franz Martin Künzle, Bern, sind als Erfinder genannt worden

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 11-basisch substituierten Dibenz[b,f]-1,4-oxazepinen, Dibenz[b,f]-1,4-thiazepinen und Dibenz[b,e]-1,4-diazepinen der allgemeinen Formel:



sowie von Säure-Additionssalzen davon. In Formel I stellt Z ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine Sulfinylgruppe (-SO-) oder eine Iminogruppe (-NH-) dar. R₁ ist ein Wasserstoffatom, eine Allylgruppe, eine höchstens 3 C-Atome enthaltende Alkyl- oder Hydroxyalkylgruppe oder eine höchstens 6 C-Atome enthaltende Alkoxyalkyl- oder Alkoylalkoxyalkylgruppe. Die Reste R₂ und R₃ sind gleich oder verschieden und bedeuten Wasserstoffatome oder Methylgruppen.

Die gewünschten Verbindungen der Formel I werden erhalten, wenn man Verbindungen der Formel:



worin Z und R₁ die genannte Bedeutung haben, und X einen mit dem Wasserstoff von Ammoniak oder Aminen abspaltbaren Rest, insbesondere ein Halogenatom, bedeutet, mit Ammoniak bzw. einem Amin der Formel HNR₂R₃, worin R₂ und R₃ die genannte Bedeutung haben, umgesetzt.

Mit einer Sulfochloridgruppe (-SO₂Cl) substituierte Ausgangsprodukte der Formel II erhält man z. B. durch Diazotieren entsprechender Aminoverbindungen und anschließende Meerwein-Reaktion.

In die nach dem beschriebenen Verfahren erhaltenen Verbindungen gemäss Formel I, in welchen R₁ Wasserstoff bedeutet, können nicht Wasserstoff bedeutende Reste R₁ nachträglich eingeführt werden, z. B. durch Umsetzen mit reaktionsfähigen Estern von Alkoholen der Formel R₁-OH. Als reaktionsfähige Ester eignen sich solche anorganischer oder organischer Säuren, z. B. Halogenwasserstoffsäure- oder Toluolsulfonsäureester. Eine Alkylgruppe R₁ kann auch nach der Methode der reduktiven Alkylierung eingeführt werden, d. h. durch Umsetzen mit entsprechenden Aldehy-

den entweder unter Verwendung von Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators oder unter Verwendung eines Reduktionsmittels wie Ameisensäure. Die Einführung einer Hydroxyalkylgruppe R_1 kann auch durch Umsetzen mit einem entsprechenden Alkylenoxyd erfolgen.

Bei erhaltenen Verbindungen gemäss Formel I, in welchen R_1 eine Hydroxyalkylgruppe bedeutet, kann nachträglich eine Acylierung zur Bildung der mit einer Alkoxyalkylgruppe R_1 substituierten Produkte vorgenommen werden. Als Acylierungsmittel kommen insbesondere Säurehalogenide und Säureanhydride in Betracht.

Die in der beschriebenen Weise erhaltenen Basen sind in den meisten Fällen kristallisierbar, sonst im Hochvakuum unzersetzt destillierbar, und bilden mit anorganischen und organischen Säuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Toluolsulfonsäure und dergleichen, in Wasser beständige Additionssalze, in welcher Form die Produkte ebenfalls verwendet werden können.

Die in der beschriebenen Weise erhaltenen Basen und ihre Säure-Additionssalze sind neue Verbindungen, die als Wirkstoffe in Arzneimittel oder als Zwischenprodukte zur Herstellung von solchen Verwendung finden. Sie üben eine günstige Wirkung auf das Zentralnervensystem aus und fallen unter anderem als Analgetika, Neuroleptika, Sedativa und insbesondere als neuroleptische Antidepressiva und als Antiemetika in Betracht.

Bei Verbindungen gemäss Formel I, in welchen R_2 und R_3 Methylgruppen bedeuten, steht die antiemetische Wirkung im Vordergrund. Diese zeigt sich pharmakologisch in einer starken apomorphinantagonistischen Wirkung bei Hunden und Ratten sowie einer im Vergleich zur apomorphinantagonistischen Wirkung geringen kataleptischen und motilitätsdämpfenden Wirkung. Antiemetisch besonders wirksam sind die gemäss Beispielen 1 und 2 erhaltenen Verbindungen, nämlich das

2-Dimethylaminosulfonyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f]-1,4-oxazepin

und
2-Dimethylaminosulfonyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenzo[b,f]-1,4-thiazepin

und deren Säure-Additionssalze.

Andere Verbindungen, insbesondere diejenigen mit 11-ständigem 1-Piperazinylrest, zeigen gleichzeitig das für Neuroleptika und Antidepressiva typische Wirkungsbild, wobei die antidepressive Wirkungskomponente pharmakologisch z. B. aus einem bei Ratten zu beobachtenden Antagonismus gegenüber Tetrabenazin ersichtlich ist.

Beispiel 1

Eine Lösung von 5,2 g des in der unten beschriebenen Weise erhaltenen rohen

2-Chlorsulfonyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f]-1,4-oxazepins

in 80 ml Chloroform wird bei Zimmertemperatur gerührt und tropfweise mit 50 ml einer ca. 10%igen Lösung von Dimethylamin in Toluol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird hierauf während 2 Stunden bei Zimmertemperatur weitergerührt und anschliessend während 1 Stunde unter Rühren auf 40° C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend im Vakuum zur Trockne eingedampft, und der Rückstand wird in verdünnter Essigsäure aufgenommen. Die essigsauren Auszüge werden mit Aktivkohle geklärt und mit konzentrierter Ammoniaklösung alkalisch gestellt. Die ausgeschiedene Base wird in Benzol aufgenommen. Die Benzollösung wird dreimal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Benzol gelöst und durch basisches Aluminiumoxid filtriert. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird aus Aceton/Petroläther kristallisiert, wobei man 3,2 g

2-Dimethylaminosulfonyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f]-1,4-oxazepin vom Schmelzpunkt 148–150° C erhält.

Das als Ausgangsmaterial verwendete

2-Chlorsulfonyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f]-1,4-oxazepin

erhält man wie folgt:

15,4 g

2-Amino-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f]-1,4-oxazepin











(Smp. 153–156° C) werden in 50 ml Eisessig und 15 ml 38%iger Salzsäure gelöst und bei 0 bis 5° C mit einer Lösung von 3,6 g Natriumnitrit in 6 ml Wasser in üblicher Weise diazotiert. Die erhaltene Diazoniumlösung wird bei 10° C unter Rühren und innert weniger Minuten zu 40 ml einer 30%igen Lösung von Schwefeldioxid in Eisessig, welche 2 g Kupfer(II)chlorid enthält, gegeben. Nach Abklingen der Stickstoffentwicklung bei Zimmertemperatur wird das Reaktionsgemisch während 15 Minuten auf 40° C erwärmt. Hierauf wird das Reaktionsgemisch mit Wasser auf ein Volumen von ca. 1 Liter verdünnt und anschliessend mit Aktivkohle geklärt. Unter Rühren und sorgfältiger Kühlung werden die basischen Anteile mit konzentrierter Natronlauge gefällt und in Chloroform aufgenommen. Die Chloroformauszüge werden einmal mit verdünnter Natronlauge und einmal mit Wasser gewaschen, mit

Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Als Rückstand erhält man rohes

2-Chlorsulfonyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f]-1,4-oxazepin.

Bei analogem Vorgehen wie in Beispiel 1 erhält man aus den entsprechenden Ausgangsprodukten weiterhin z. B. die in der nachfolgenden Tabelle erwähnten Verbindungen gemäss Formel I. In der Tabelle haben Z, R_1 , R_2 und R_3 die früher genannte Bedeutung. In der Kolonne rechts bedeutet Ac Aceton, Ae Äther, CH Chloroform, Me Methanol und Pe Petroläther.

Tabelle

Beispiel		R ₁	R ₂	R ₃	physikalische Konstanten
2		-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	Base: Smp. 192–193° C (aus Ac/Pe)
3		H	-CH ₃	-CH ₃	Base: Smp. 186–188° C (aus Ch/Ae)
4		-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	Base: Smp. 193–195° C (aus Ac/Pe)
5		H	-CH ₃	-CH ₃	Base: Smp. 147–150° C (aus Ac/Pe)
6		H	H	-CH ₃	Base: Smp. 218–222° C (aus Ac/Pe)
7		-CH ₃	H	-CH ₃	Base: Smp. 168–170° C (aus Ac/Pe)
8		-CH ₂ -CH ₂ -OH	-CH ₃	-CH ₃	Base: Smp. 164–166° C (aus Ac/Ae/Pe)
9		-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₃	-CH ₃	Base: Smp. 150–151° C (aus Ac/Pe)
10		H	-CH ₃	-CH ₃	Base: Smp. 181–182° C (aus Ac/Pe)

Beispiel 11

5,4 g des gemäss Beispiel 10 erhaltenen
2-Dimethylaminosulfonyl-
11-(1-piperazinyl)-dibenz[b,f]-
1,4-oxazepins

werden in 50 ml Aceton gelöst, mit 1 g wasserfreiem
Kaliumcarbonat und 2,24 g Äthyljodid in 20 ml Aceton
versetzt und während 3 Stunden unter Rühren auf
Rückfluss erhitzt. Anschliessend wird das Reaktionsge-
misch im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird
zwischen verdünnter Natronlauge und Äther verteilt,
und die Ätherauszüge werden mit Wasser gewaschen
und mit verdünnter Salzsäure erschöpfend ausgeschüt-
telt. Die sauren Auszüge werden mit konzentrierter
Natronlauge alkalisch gestellt und mit Chloroform aus-
geschüttelt. Die Chloroformauszüge werden mit Wasser
gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im
Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand
wird aus Aceton/Petroläther kristallisiert, wobei man
4,9 g

2-Dimethylaminosulfonyl-11-
(4-äthyl-1-piperazinyl)-
dibenz[b,f]-1,4-oxazepin
vom Schmelzpunkt 160–161° C erhält.

Beispiel 12

4,63 g desselben Ausgangsmaterials wie in Beispiel
11 werden in 80 ml Isopropanol gelöst und mit 1,6 g
wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt, worauf unter
Rühren und Erwärmen 3 g β-Methoxyäthyl-p-toluol-
sulfonsäureester in 10 ml Isopropanol zugetropft wer-
den. Nach beendeter Zugabe wird während 1 1/2 Stun-
den unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wird das
Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft. Der Rück-

stand wird zwischen verdünnter Natronlauge und Äther
verteilt, und die Ätherauszüge werden mit verdünnter
Salzsäure erschöpfend ausgeschüttelt. Die sauren Aus-
züge werden mit konzentrierter Natronlauge alkalisch
gestellt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser
gewaschenen Ätherauszüge werden mit Natriumsulfat
getrocknet und im Vakuum eingengt. Der ölige Rück-
stand wird in der Wärme mit 1,2 g Maleinsäure in
Aceton gelöst und auf Zusatz von Äther kristallisiert.
Man erhält 4,9 g
2-Dimethylaminosulfonyl-11-
(4-β-methoxyäthyl-1-piperazinyl)-
dibenz[b,f]-1,4-oxazepin-Maleat
vom Schmelzpunkt 124–140° C (Zers.).

Beispiel 13

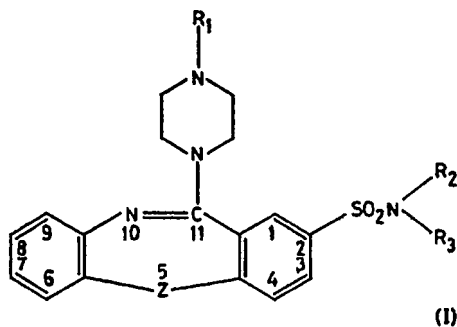
4 g gemäss Beispiel 8 erhaltenen
2-Dimethylaminosulfonyl-11-
(4-β-hydroxyäthyl-1-piperazinyl)-
dibenz[b,f]-1,4-oxazepins
werden mit 30 ml absolutem Pyridin und 15 ml Ace-
tanhydrid vermischt und während 1 Stunde bei Zim-
mertemperatur stehengelassen und dann auf dem
Dampfbad kurz erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird
hierauf im Vakuum eingedampft, und der Rückstand
wird mit Wasser versetzt. Die basischen Anteile wer-
den unter Kühlen mit konzentrierter Natronlauge ge-
fällt und erschöpfend mit Äther extrahiert. Die Äther-
phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat
getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in
Aceton gelöst und mit 1,8 g Maleinsäure versetzt.
Nach starker Konzentration und auf Zusatz von Äther
fallen Kristalle an, welche aus Aceton/Äther umkristal-
lisiert werden. Man erhält 3 g

2-Dimethylaminosulfonyl-11-(4- β -
acetoxyäthyl-1-piperazinyl)-
dibenz(b,f)-1,4-oxazepin-Maleat
vom Schmelzpunkt 155–158° C.

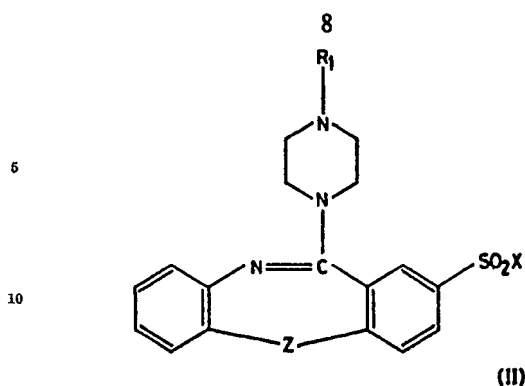
PATENTANSPRÜCHE

I. Verfahren zur Herstellung 11-basisch substituier-
ter

Dibenz[b,f]-1,4-oxazepine,
Dibenzo[b,f]-1,4-thiazepine
und
Dibenzo[b,e]-1,4-diazepine
der allgemeinen Formel:



worin Z ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine
Sulfinylgruppe oder eine Iminogruppe bedeutet; R₁ ein
Wasserstoffatom, eine Allylgruppe, eine höchstens 3
C-Atome enthaltende Alkyl- oder Hydroxyalkylgruppe
oder eine höchstens 6 C-Atome enthaltende Alkoxyal-
kyl- oder Alkoxyalkylgruppe darstellt; R₂ und R₃
gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome
oder Methylgruppen darstellen; sowie von Säure-Addi-
tionssalzen davon; dadurch gekennzeichnet, dass man
Verbindungen der Formel:



worin Z und R₁ die genannte Bedeutung haben, und X
einen mit dem Wasserstoff von Ammoniak oder Ami-
nen abspaltbaren Rest bedeutet, mit Ammoniak bzw.
einem Amin der Formel HNR₂R₃, worin R₂ und R₃ die
genannte Bedeutung haben, umgesetzt worauf man die
erhaltenen Reaktionsprodukte als freie Basen oder in
Form ihrer Säure-Additionssalze mit geeigneten anor-
ganischen oder organischen Säuren isoliert.

II. Verwendung der nach Patentanspruch I erhalte-
nen Verbindungen der Formel I, worin R₁ Wasserstoff
bedeutet, zur Herstellung von Verbindungen der For-
mel I, worin R₁ Allyl, eine höchstens 3 C-Atome be-
deutende Alkyl- oder Hydroxyalkylgruppe oder eine
höchstens 6 C-Atome enthaltende Alkoxyalkyl- oder
Alkoxyalkylgruppe darstellt, dadurch gekennzeich-
net, dass man die erstgenannten Verbindungen mit
einem reaktionsfähigen Ester eines Alkohols der For-
mel R₁-OH, worin R₁ die letztgenannte Bedeutung hat,
umsetzt.

Dr. A. Wander AG